



TITLE:

# 腫瘍リンパ管新生の分子機構とその制御によるリンパ節転移の抑制

AUTHOR(S):

久保, 肇

---

CITATION:

久保, 肇. 腫瘍リンパ管新生の分子機構とその制御によるリンパ節転移の抑制. 2006

ISSUE DATE:

2006-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/84534>

RIGHT:

学術雑誌掲載論文の抜き刷り、出版社に著作権許諾が得られていないため未掲載。

「16390378」  
基盤研究(B)

腫瘍リンパ管新生の分子機構と  
その制御によるリンパ節転移の抑制

京都大学大学院医学研究科  
科学技術振興助教 久保肇

平成18年  
研

05

14

図

# 腫瘍リンパ管新生の分子機構とその制御によるリンパ節転移の抑制

16390378

## 平成16年度～平成17年度科学研究費補助金 (基盤研究(B)) 研究成果報告書

京都大学図書

18年5月



1060666593

附属図書館

表者 久保肇

京都大学大学院医学研究科科学技術振興助教

## 研究組織

研究代表者：久保肇（京都大学大学院医学研究科科学技術振興助教授）

## 交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	7,400,000	0	7,400,000
平成17年度	6,900,000	0	6,900,000
総計	14,300,000	0	14,300,000

## 研究発表

### （1）学会誌等

1. Takahashi, M., Yoshimoto, T., Kubo, H.: Molecular mechanisms of lymphangiogenesis. *Int J Hematol.* 80: 29-34 (2004)
2. Shimizu, K., Kubo, H., Yamaguchi, K., Kawashima, K., Ueda, Y., Matsuo, K., Awane, M., Shimahara, Y., Takabayashi, A., Yamaoka, Y., Satoh, S.: Suppression of VEGFR-3 signaling inhibits lymph node metastasis in gastric cancer. *Cancer Sci.* 95: 328-33 (2004)
3. Cao, R. Eriksson, A., Kubo, H., Alitalo, K., Cao, Y., Thyberg, J.: Comparative evaluation of FGF-2-, VEGF-A-, and VEGF-C-induced angiogenesis, lymphangiogenesis, vascular fenestrations, and permeability. *Circ Res.* 94: 664-70 (2004)
4. Kubo H., Kono, T.: Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in diseases, *Microcirculation*, annual.20:3-4 (2004)
5. Takahashi, M., Lin, Y-M., Nakamura, Y., Furukawa, Y.: Isolation and characterization of a novel gene CLUAP1 whose expression is frequently upregulated in colon cancer. *Oncogene.* 23: 9289-9294 (2004)
6. Baldwin ME, Halford MM, Roufail S, Williams RA, Hibbs ML, Grail D, Kubo H, Stacker SA, Achen MG: Vascular endothelial growth factor-D is dispensable for development of the lymphatic system. *Mol Cell Biol.* 25:2441-9 (2005)
7. Kumasaka, T., Seyama, K., Mitani, K., Souma, S., Kashiwagi, S., Hebisawa, A., Sato, T., Kubo, H., Gomi, K., Shibuya, K., Fukuchi, Y., Suda, K.: Lymphangiogenesis-Mediated Shedding of LAM Cell Clusters as a Mechanism for Dissemination in Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol.* 29:1356-1366 (2005)
8. Chiharu Tabata, Hajime Kubo, Rie Tabata, Manabu Wada, Keiichiro Sakuma, Masataka Ichikawa, Shiro Fujita, Tadashi Mio and Michiaki Mishima: All-trans retinoic acid modulates proliferation of lung fibroblasts via IL-6/IL-6R system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290: L597-L606 (2006)
9. Tomoya Kono, Hajime Kubo, Chikashi Shimazu, Yoshihide Ueda, Meiko Takahashi, Kentoku Yanagi, Naoya Fujita, Takashi Tsuruo, Hiromi Wada and Jun K. Yamashita: Differentiation of lymphatic endothelial cells from Embryonic Stem cells on OP9 stromal cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* In press

### （2）口頭発表

## 国際学会における発表

Kubo, H.: Differentiation of lymphatic endothelial cells from ES cells, Asia-Pacific Joint Conference on Lymphology, Symposium (June, 18-20, 2004, Toyama).

Kubo, H.: Suppression of VEGFR-3 signaling inhibits lymph node metastasis in gastric cancer, 16<sup>th</sup> IFAA (Aug.22-27, 2004, Kyoto).

Kubo, H.: Development of lymphatics, International Symposium on Basic and Clinical Lymphology (Aug.29, 2004, Oita).

Kubo, H.: Differentiation of Lymphatic endothelial cells from ES cells, Korea-Japan Joint Symposium Vascular Biology, Symposium (Nov, 4-6, 2004, Awaji)

Kubo, H.: Lymphangiogenesis and cancer, International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa, Symposium (Jan, 20, 2005, Kanazawa)

Kubo, H.: Recent progress in lymphangiogenesis research, Korea-Japan Joint Symposium Vascular Biology, Symposium (Aug, 10-12, 2005, Chuncheon)

## 国内学会における発表

久保肇：リンパ管新生と癌リンパ節転移、第28回日本リンパ学会、シンポジウム (2004年6月18-20日、富山)

久保肇：胃がんのリンパ節転移におけるリンパ管新生の役割、第13回日本がん転移学会 (2004年6月11-12日、東京)

久保肇：リンパ節転移におけるリンパ管新生の役割、第63回日本癌学会、シンポジウム (2004年9月29日-10月1日、福岡)

久保肇：リンパ管新生の分子機構の解明とがんリンパ節転移制御、第78回日本薬理学会年会、シンポジウム (2005年3月22-24日、横浜)

河野朋哉、久保肇：Differentiation of Lymphatic endothelial cells from ES cells, AIM meeting, ポスター (2005年5月19-21日、熊本)

久保肇：リンパ管内皮細胞分化にかかわる分子、第29回日本リンパ学会、シンポジウム (2005年7月15-17日、宇部)

久保肇：がんとリンパ管；そしてリンパ管関連分子とがんについて、第1回先端がん転移研究交流会 (2005年8月19-20日、鳴門)

高橋めい子、吉本貴宣、久保肇：ヒト癌細胞におけるホメオボックス遺伝子のRNA編集、第64回日本癌学会、ポスター (2005年9月14日-9月16日、札幌)

久保肇：第64回日本癌学会、シンポジウム (2005年9月14日-9月16日、札幌)

久保肇：第28回日本分子生物学会、シンポジウム (2005年12月7-10日、福岡)

## セミナー等

久保肇：北里大学 (相模原)、リンパ管の再発見、10月23日、2004

久保肇：明治鍼灸大学 (京都)、リンパ管研究の新展開：基礎から関連疾患まで、10月14日、2005

## 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

G06-0010US : Norio Nakatsujii, Kentaro Yasuchika, Takamichi Ishi, Toshitaka Hoppe, Iwao Ikai, Tetsuro Hirose, Hideaki Fujii, Hajime Kubo, Naoko Kamo

In vitro differentiation and maturation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes : 9 March, 2006

## 研究成果

我々が調べた限り、ヒトのほとんどのがん細胞がリンパ管新生因子 VEGF-C を分泌することがわかっている。VEGF-C はリンパ管に特異的に発現する受容体 VEGFR-3 に作用し、腫瘍内にリンパ管新生を促す。がん細胞は腫瘍リンパ管を介してリンパ節への転移を促進させている。我々はこの過程を標的とする抗リンパ管新生療法でリンパ節転移を予防する戦略を提唱している。本研究でこの戦略の可能性を動物実験で試みた。また同時に、リンパ管新生の観点からの新基軸でがん進展のメカニズムを解明するためリンパ管に関する種々の基礎研究を行った。

1. マウスにおいて、リンパ管新生制御がリンパ節転移を予防することを示した。(論文1)  
現在まで、「リンパ管新生」という新しい基礎研究分野の確立に参加し、がんリンパ節転移におけるリンパ管新生機構の意義を解明してきた。また、抗リンパ管新生療法によるリンパ節転移の治療・予防法を提唱し、マウスの系で証明した。がん組織内にリンパ管が存在するかどうかは永年の未解決問題で、多くの研究者はリンパ管の存在に否定的だった。我々は、リンパ管に特異的な VEGFR3 などの抗体を作成し、ヒト胃癌症例においてがん組織内にリンパ管が存在することをはじめて証明した。その上で、腫瘍リンパ管数とリンパ節転移が相関することを見いだした。我々は、「がん細胞からのリンパ管新生因子(VEGF-C)による腫瘍リンパ管新生がリンパ節転移を促進する」という仮説を立てており、それは VEGF-C あるいは D を強制発現した腫瘍細胞をヌードマウスに移植する実験によって証明した。また、このリンパ管新生の過程を阻害すれば、リンパ節転移を抑えることができるかを確かめるために、受容体 VEGFR3 の中和抗体を作成した。この抗体が *in vivo* で抗リンパ管新生効果のあることを確認し、リンパ節転移モデルにおいてリンパ節転移を阻止することに成功した。

2. リンパ管マーカー podoplanin のがん細胞での発現とリンパ節転移は相関する  
podoplanin に対する抗体を作成した。各種組織アレイを用いて、がん細胞での podoplanin の発現とリンパ節転移が相関することを示した(submitted)。また、この抗体によって、podoplanin が中皮腫のマーカーとなることがわかった。

3. ホメオボックス遺伝子 prox1 はがん細胞ではがん抑制遺伝子として働く  
prox1 は様々ながん細胞で発現する。膵臓がん、肝臓がん、肺がんで、prox1 の発現はがんの分化度と相関した。また、Prox1 はがん細胞の増殖・トランスフォーメーションを抑制する。以上から、prox1 はがん抑制遺伝子であることがわかった。さらに、prox1 は膵臓がん、食道がんで RNA 編集を受けることを発見した。この変異によって、prox1 は機能を失う。ゲノム遺伝子の変異でなく、RNA の変異によってもがんの悪性度に影響を及ぼすという新しい概念を提唱した。(in revision)

4. Thyl 陽性 Podoplanin 陰性間質細胞は肝前駆細胞の未分化を維持する  
胎児期 (E13.5) の肝臓から、肝臓前駆細胞と Thyl 陽性間質細胞を分離した。さらに、Thyl 陽性間質細胞は podoplanin の発現によって2つに分離することがわかった。Podoplanin 陽性間質細胞は肝臓前駆細胞の分化を誘導し、podoplanin 陰性間質細胞は肝臓前駆細胞の未分化を維持することを示した。現在、これら間質細胞と肝臓がん進展との関連を調べている。(submitted)

#### 5. リンパ管内皮細胞の分化過程の解析 (論文2)

ES 細胞を OP9 細胞上で培養することで、LEC を分化誘導することに成功した。この系を用いて、リンパ管分化に VEGF-C, Angiopoietin-2 が必須であることを明らかにした。しかし、これら分子のみでは不十分で、必須因子が OP9 の培養液内に存在することがわかった。また、Notch 変異 ES 細胞を用いて、Notch シグナルが血管前駆細胞とリンパ管の分化を決定することも示した。